

GLP-2: UM MEDIADOR POUCO COMPREENDIDO ENVOLVIDO EM DIVERSOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS RELACIONADOS À CIRURGIA BARIÁTRICA/METABÓLICA

GLP-2: a poorly understood mediator enrolled in various bariatric/metabolic surgery-related pathophysiologic mechanisms

Everton **CAZZO**¹, Martinho Antonio **GESTIC**¹, Murillo Pimentel **UTRINI**¹, Felipe David Mendonça **CHAIM**¹, Bruno **GELONEZE**², José Carlos **PAREJA**¹, Elinton Adami **CHAIM**¹, Daniéla Oliveira **MAGRO**¹

Trabalho realizado no ¹Departamento de Cirurgia e ²Laboratório de Investigação em Metabologia e Diabetes (Limed), Universidade Estadual de Campinas – Unicamp, Campinas, SP, Brasil

DESCRIPTORIOS - Peptídeo 2 semelhante ao glucagon. Cirurgia bariátrica. Obesidade. Derivação gástrica. Desvio biliopancreático

RESUMO - Introdução: O peptídeo semelhante ao glucagon-2 (GLP-2) é hormônio gastrointestinal com efeitos predominantemente tróficos sobre a mucosa intestinal. **Objetivo:** Avaliar criticamente a literatura atual a respeito da cirurgia bariátrica/metabólica sobre os níveis de GLP-2 e suas potenciais implicações clínicas. **Métodos:** Revisão narrativa realizada através de pesquisa on-line nas bases de dados Medline e LILACS. Foram selecionados seis estudos prospectivos em humanos, dois transversais em humanos e três experimentais em animais. **Resultados:** Existem evidências demonstrando aumento significativo nos níveis de GLP-2 após o *bypass* gástrico, a operação de Scopinaro e a gastrectomia vertical. Não foram observadas diferenças entre o *bypass* gástrico e a gastrectomia vertical em relação ao aumento do GLP-2. Não há correlação entre os níveis de GLP-2 e a ocorrência de perda de peso pós-operatória adequada ou insuficiente. **Conclusão:** O GLP-2 desempenha importantes papel sobre a regulação da absorção de nutrientes, permeabilidade da mucosa intestinal, controle da reabsorção óssea e regulação da saciedade. O impacto combinado destes efeitos potencialmente exerce efeito adaptativo ou compensatório importante no contexto das diferentes técnicas bariátricas.

Correspondência:

Everton Cazzo
E-mail: notrevezzo@yahoo.com.br e evertoncazzo@yahoo.com.br

Fonte de financiamento: não há
Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 05/04/2016
Aceito para publicação: 02/08/2016

HEADINGS - Glucagon-like peptide 2. Bariatric surgery. Obesity. Gastric bypass. Biliopancreatic diversion.

ABSTRACT - Introduction: Glucagon-like peptide-2 (GLP-2) is a gastrointestinal hormone whose effects are predominantly trophic on the intestinal mucosa. **Aim:** Critically evaluate the current literature on the influence of bariatric/metabolic surgery on the levels of GLP-2 and its potential clinical implications. **Methods:** Narrative review through online research on the databases Medline and Lilacs. There were six prospective human studies, two cross-sectional human studies, and three experimental animal studies selected. **Results:** There is evidence demonstrating significant increase in the levels of GLP-2 following gastric bypass, Scopinaro operation, and sleeve gastrectomy. There are no differences between gastric bypass and sleeve gastrectomy in regards to the increase in the GLP-2 levels. There is no correlation between the postoperative levels of GLP-2 and the occurrence of adequate or insufficient postoperative weight loss. **Conclusion:** GLP-2 plays significant roles on the regulation of nutrient absorption, permeability of gut mucosa, control of bone resorption, and regulation of satiety. The overall impact of these effects potentially exerts a significant adaptive or compensatory effect within the context of varied bariatric surgical techniques.

INTRODUÇÃO

O peptídeo semelhante ao glucagon-2 (glucagon-like peptide-2 - GLP-2) é hormônio gastrointestinal composto por 33 aminoácidos e liberado a partir da clivagem do pró-glucagon no sistema nervoso central e nas células L dos intestinos delgado e grosso. Exerce efeitos predominantemente tróficos sobre os enterócitos, através do estímulo à proliferação celular e inibição de apoptose nas criptas, além de promover aumento na absorção de nutrientes, reduzir a permeabilidade da mucosa e inibir a motilidade intestinal e a secreção gástrica^{13,14}. O controle da expressão intestinal do pró-glucagon e, por consequência, do GLP-2 é mediado pela passagem de nutrientes; a ingestão alimentar é o estímulo primário para a indução da expressão gênica intestinal do pró-glucagon e para a síntese e secreção dos peptídeos gastrointestinais derivados do pró-glucagon^{13,14,18}. Sua inativação é realizada pela enzima dipeptil-peptidase-4 (DPP-IV), e se inicia dentro de minutos após a secreção; após 60 min, apenas cerca de 70% do GLP-2 original permanece intacto^{12,18,26,31}.

As diversas técnicas empregadas na cirurgia bariátrica/metabólica levam a variáveis alterações na produção e secreção de hormônios gastrointestinais. Alguns destes hormônios, como o peptídeo semelhante ao glucagon-1 (GLP-1), a grelina e o peptídeo YY (PYY) foram profundamente estudados nas últimas décadas, e desempenham significativos papéis na regulação da saciedade e do metabolismo glicídico após as

operações^{6,25}. Por outro lado, o GLP-2, apesar de seus efeitos significativos sobre diversos mecanismos fisiológicos tanto ligados ao trato digestivo quanto a outros sistemas, não foi tão extensivamente estudado no contexto dos procedimentos bariátricos e metabólicos.

O objetivo deste estudo foi realizar análise crítica da literatura existente sobre as alterações provocadas pela cirurgia bariátrica/metabólica sobre a secreção de GLP-2 e suas potenciais implicações.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa de literatura através de pesquisa on-line nas bases de dados Medline (via Pubmed) e Lilacs (via Bireme), utilizando-se as palavras-chave "glucagon-like peptide-2", "bariatric surgery", "gastric bypass", "biliopancreatic diversion" e "sleeve gastrectomy". Os artigos foram localizados e analisados, com ênfase nos que relataram a influência de técnicas cirúrgicas bariátricas sobre a secreção do GLP-2 e discutiram suas potenciais implicações sobre a prática clínica.

A Figura 1 apresenta os principais resultados observados após a pesquisa nas bases de dados on-line.

Observou-se considerável sobreposição entre os artigos encontrados em ambas as bases de dados pesquisadas. Adicionalmente, dados provenientes de um estudo apresentado em congresso nacional foram também considerados. Ao final da extensa pesquisa, foram selecionados para compilação dos dados: seis estudos prospectivos em humanos; dois transversais em humanos; e três experimentais em animais. Uma vez que os estudos analisavam diferentes aspectos da influência da cirurgia bariátrica/metabólica sobre a secreção do GLP-2, os resultados serão apresentados através de tópicos específicos.

RESULTADOS

Bypass gástrico e GLP-2

O bypass gástrico em Y-de-Roux é a operação bariátrica mais realizada no mundo atualmente, correspondendo a mais de 40% de todos os procedimentos¹. Caracteriza-se pela confecção de um reservatório gástrico com cerca de 40 ml de volume, associado

à derivação intestinal em Y-de-Roux com exclusão funcional do remanescente gástrico, duodeno e jejuno proximal, com uma alça biliopancreática excluída com cerca de 100 cm e uma alça de Roux com cerca de 150 cm de extensão; o canal comum compreende o restante do intestino delgado^{1,15}. Associa-se a significativos índices de resolução de comorbidades associadas à obesidade e à manutenção em longo prazo da perda do excesso de peso⁵.

Assim como ocorre com o GLP-1, também tem sido observada significativa elevação na expressão e secreção de GLP-2 após a realização desta técnica. Taqi et al.²⁹, em estudo experimental, demonstrou aumento significativo dos níveis de GLP-2 em ratos após o bypass gástrico. LeRoux et al.²³, em estudo prospectivo em humanos, demonstraram aumento significativo dos níveis pós-prandiais de GLP-2 após o bypass gástrico, sendo o pico de secreção atingido seis meses após o procedimento. Jacobsen et al.²², em estudo prospectivo em humanos, observaram elevação significativa nos níveis pós-prandiais de GLP-2 duas semanas após o bypass gástrico. Cazzo et al.⁸, em estudo prospectivo em humanos, observaram elevação significativa dos níveis de GLP-2 12 meses após a operação, e demonstraram que tal elevação estava significativamente correlacionada com aspectos da regulação de saciedade. Em estudo transversal avaliando indivíduos submetidos ao bypass gástrico há 24 meses, DeHollanda et al.¹¹ não observaram diferenças estatisticamente significativas entre os níveis de GLP-2 em indivíduos com perda de peso adequada comparados com o grupo com perda insuficiente. Outro estudo transversal, conduzido por Valderas et al.³⁰, demonstrou níveis pós-prandiais significativamente mais elevados em mulheres no período de pós-menopausa submetidas ao bypass gástrico quando comparadas com controles não-operados. As principais hipóteses aventadas para explicar a elevação pós-operatória do GLP-2 são a exclusão funcional do duodenal (foregut hypothesis) e a passagem de maior volume de nutrientes pelo intestino delgado distal (hindgut hypothesis). Haveria, assim, maior estímulo para a expressão de GLP-2 e sua secreção através das células L presentes no intestino distal³².

Derivações biliopancreáticas e GLP-2

Existem dois procedimentos cirúrgicos principais classificados como derivações biliopancreáticas: a operação de Scopinaro e o duodenal switch. A operação de Scopinaro, considerada a derivação biliopancreática clássica, caracteriza-se por uma gastrectomia

Base de dados eletrônica	Estratégia de pesquisa	Resultados
Medline (PubMed)	(Glucagon-like peptide-2) AND ((Bariatric surgery) OR (Gastric bypass) OR (Biliopancreatic diversion))	5 estudos prospectivos em humanos 2 estudos transversais em humanos 3 estudos experimentais em animais
Lilacs (Bireme)	((Glucagon-like peptide 2) OR (Peptídeo 2 Similar al Glucagón) OR (Peptídeo 2 Semelhante ao Glucagon)) AND (((Bariatric Surgery) OR (Cirugia Bariátrica) OR (Cirugia Bariátrica)) OR ((Gastric Bypass) OR (Derivación gástrica) OR (Derivação gástrica)) OR ((Biliopancreatic diversion) OR (Desviación Biliopancreática) OR (Desvio Biliopancreático)))	4 estudos Prospectivos em humanos 2 estudos transversais em humanos 2 estudos experimentais em animais

FIGURA 1 - Resultados da busca em bases de dados on-line para a influência da cirurgia bariátrica/metabólica sobre a secreção de GLP-2

TABELA 1 - Principais estudos incluídos na presente revisão

Estudo	Metodologia	Procedimento	Follow-up	Resultados
Taqi et al. [10]	Experimental em animais	Bypass gástrico	14 dias	Aumento significativo do GLP-2
LeRoux et al. [11]	Prospectivo em humanos	Bypass gástrico	6 meses	Aumento significativo do GLP-2
Jacobsen et al. [12]	Prospectivo em humanos	Bypass gástrico	14 dias	Aumento significativo do GLP-2
Cazzo et al. [13]	Prospectivo em humanos	Bypass gástrico	12 meses	Aumento significativo do GLP-2
DeHollanda et al. [14]	Transversal em humanos	Bypass gástrico	N.A.	Níveis similares de GLP-2 em indivíduos com perda de peso adequada e insuficiente
Valderas et al. [15]	Transversal em humanos	Bypass gástrico	N.A.	Níveis de GLP-2 mais elevados em indivíduos operados
Borg et al. [19]	Experimental em animais	Scopinaro	23 dias	Aumento significativo do GLP-2
Cazzo et al. [20]	Prospectivo em humanos	Scopinaro	12 meses	Aumento significativo do GLP-2
Romero et al. [22]	Prospectivo em humanos	Bypass gástrico e Gastrectomia vertical	6 meses	Aumento significativo e similar do GLP-2 em ambos os procedimentos
Cummings et al. [23]	Experimental em animais	Gastrectomia vertical	4 meses	Aumento significativo do GLP-2

distal com manutenção de coto gástrico com volume de 300 ml associada à derivação gastroentérica longa, com canal comum com 50-80 ml²⁸. O duodenal switch foi desenvolvido como uma modificação da operação de Scopinaro, com objetivo de melhorar o esvaziamento gástrico e reduzir a ocorrência pós-operatória de diarreia e má-absorção; caracteriza-se por uma gastrectomia vertical com ressecção da grande curvatura gástrica, associada à derivação duodeno-entérica em Y-de-Roux com canal comum medindo entre 80-150 cm de extensão³. Ambos os procedimentos associam-se aos mais altos índices de reversão do diabetes melito dentre todas as técnicas bariátricas; porém, se associam também à ocorrência de desnutrição proteico-calórica⁵. No último boletim da Federação Internacional de Cirurgia para Obesidade e Doenças Metabólicas (IFSO), o duodenal switch correspondia a 1,5% de todos os procedimentos bariátricos realizados no mundo, enquanto a operação de Scopinaro apresentava índice inferior a 1%¹.

Estes procedimentos levam à exclusão funcional do duodeno e jejuno proximal, e à passagem de grandes volumes de nutrientes por porções ainda mais distais do intestino delgado; consequentemente, ocorre estímulo ainda maior que o observado no bypass gástrico para a expressão de GLP-2 nas células L do íleo terminal e cólon. Um estudo pioneiro de Borg et al.⁴ demonstrou elevação significativa dos níveis de GLP-2 após a operação de Scopinaro em ratos. Este achado foi confirmado em humanos por Cazzo et al.⁹ em estudo prospectivo.

Gastrectomia vertical e GLP-2

A gastrectomia vertical (sleeve gastrectomy), inicialmente desenvolvida como a operação inicial do duodenal switch realizado em duas etapas em indivíduos com elevado risco cirúrgico, mostrou-se eficaz em produzir perda de peso e resolução de comorbidades isoladamente. Caracteriza-se pela ressecção da grande curvatura gástrica e confecção de um neoestômago tubular através de calibração com sonda. [21] Atualmente, é o segundo procedimento cirúrgico bariátrico mais realizado no mundo, contabilizando quase 40% de todas as operações realizadas¹.

Comparando indivíduos submetidos ao bypass gástrico e à gastrectomia vertical, Romero et al.²⁷ observaram prospectivamente que ambos os procedimentos levavam à elevação significativa dos níveis pós-prandiais de GLP-2 seis semanas após a operação; porém, não houve diferença significativa entre os dois procedimentos avaliados. Cummings et al.¹⁰, em estudo experimental, demonstrou elevação significativa dos níveis de GLP-2 em ratos após a gastrectomia vertical. Uma vez que é procedimento baseado exclusivamente na ressecção gástrica, não existe consenso acerca de seu potencial incretínico. A grelina - hormônio produzido no fundo gástrico e relacionado à regulação da saciedade - tem sua secreção afetada pela operação, mas em relação aos peptídeos semelhantes ao glucagon, não eram esperadas alterações significativas, uma vez que não há exclusão duodenal ou derivações para o intestino distal. Porém, há evidências consistentes de aumento na secreção de GLP-2 após este procedimento. Acredita-se que este efeito esteja relacionado às alterações na velocidade de esvaziamento gástrico provocadas pela forma tubular do estômago²⁴.

Os estudos incluídos, assim como seu delineamento e principais resultados, estão sumarizados na Tabela 1.

DISCUSSÃO

O GLP-2 apresenta efeitos fisiológicos que, a princípio, não despertaram tanto interesse no contexto da cirurgia bariátrica/metabólica, quando seu congênere, GLP-1, está fortemente relacionado à rápida melhora na sensibilidade insulínica observada após diferentes procedimentos. Porém, quando analisados de forma mais abrangente, as diversas propriedades do GLP-2 podem contribuir para o equilíbrio metabólico dos indivíduos submetidos a diferentes procedimentos de forma mais adaptativa e compensatória, de forma a minimizar potenciais prejuízos que possam ser ocasionados pelos procedimentos.

O efeito trófico sobre a mucosa intestinal desempenhado pelo GLP-2 é considerado sua propriedade primordial^{13,18}. A aplicação exógena e a produção aumentada após cirurgia bariátrica estão associadas à hipertrofia da mucosa intestinal e aumento na capacidade absorptiva de nutrientes, conforme já foi previamente demonstrado em ratos⁴. É possível aventar a hipótese de que o aumento da capacidade absorptiva seja um mecanismo compensatório no contexto bariátrico, significativo para a estabilização da perda de peso obtida e reduzindo o risco potencial de desnutrição tardia entre os indivíduos operados, especialmente entre aqueles submetidos às derivações biliopancreáticas. Além disso, é possível que este efeito do GLP-2 esteja relacionado com a redução na intensidade da diarreia e na má absorção de gorduras observadas tardiamente após as derivações biliopancreáticas.¹⁶

Em procedimentos onde há exclusão de segmentos intestinais muito longos, existe a possibilidade de supercrescimento bacteriano, fator que está comprovadamente associado à maior produção de lipopolissacarídeos e à endotoxemia. Outro efeito comprovado do GLP-2 é a redução da permeabilidade da mucosa intestinal em ratos, que ocorre através de mecanismos transcelulares e paracelulares. Desta forma, o aumento observado em sua secreção apresentaria importante efeito protetor em indivíduos submetidos às operações com derivações intestinais distais, prevenindo a endotoxemia e reduzindo o risco de efeitos deletérios, especialmente sobre o fígado^{2,17}.

A ocorrência de distúrbios do metabolismo ósseo é comum após procedimentos bariátricos, havendo aumento significativo de desmineralização óssea, hiperparatireoidismo secundário, litíase urinária e osteopenia/osteoporose em indivíduos operados. Existem evidências de que a aplicação exógena de GLP-2 reduz a reabsorção óssea no período pós-prandial e diminui também a reabsorção óssea noturna, levando inclusive a discreto aumento na densidade óssea^{20,21}.

Dentre os mecanismos envolvidos na perda de peso após os procedimentos bariátricos, alterações na regulação da saciedade parecem exercer efeito significativo. Existem evidências de correlação entre maior secreção de GLP-2 após o bypass gástrico e aumento subjetivo de determinados aspectos da saciedade, relacionados à sensação de saciação imediata e ao desejo de ingerir alimentos, atuando inclusive de forma diferente da observada com o GLP-1, que estaria mais relacionado à redução na sensação de fome⁸.

O escasso volume de publicações, especialmente em humanos, analisando os efeitos da cirurgia bariátrica sobre o GLP-2 é um fator limitante para conclusões definitivas a respeito da correlação entre os procedimentos, o hormônio e a interconexão de ambos. Porém, cabe ressaltar que o corpo de evidências atualmente disponível permite concluir que existe forte possibilidade de que o aumento nos níveis de GLP-2 observado no período pós-operatório de variadas técnicas cirúrgicas bariátricas desempenhe diversos papéis sobre a homeostase, não apenas com caráter adaptativo e compensatório, mas também relacionados aos mecanismos sacietógeno-incretínicos envolvidos no equilíbrio metabólico pós-operatório. Deve ser enfatizada a necessidade de mais pesquisas sobre este tema, possibilitando uma compreensão mais ampla e definitiva.

CONCLUSÃO

O corpo de evidências atualmente disponível sobre a influência da cirurgia bariátrica/metabólica sobre o GLP-2 demonstra haver aumento pós-operatório nos níveis deste hormônio, estando esta alteração potencialmente relacionada à estabilização da perda de peso, redução tardia de diarreia e má-absorção, compensação parcial de prejuízos ao metabolismo mineral ósseo, minimização das consequências do supercrescimento bacteriano e regulação de determinados aspectos da saciedade.

REFERÊNCIAS

- Angrisani L, Santonicola A, Iovino P, Formisano G, Buchwald H, Scopinaro N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg*. 2015 Oct;25(10):1822-32.
- Benjamin MA, McKay DM, Yang PC, Cameron H, Perdue MH. Glucagon-like peptide-2 enhances intestinal epithelial barrier function of both transcellular and paracellular pathways in the mouse. *Gut*. 2000 Jul;47(1):112-9.
- Biertho L, Lebel S, Marceau S, Hould FS, Julien F, Biron S. Biliopancreatic Diversion with Duodenal Switch: Surgical Technique and Perioperative Care. *Surg Clin North Am*. 2016 Aug;96(4):815-26.
- Borg CM, LeRoux CW, Ghatei MA, Bloom SR, Patel AG. Biliopancreatic diversion in rats is associated with intestinal hypertrophy and with increased GLP-1, GLP-2 and PYY levels. *Obes Surg*. 2007 Sep;17(9):1193-8.
- Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-37.
- Bueter M, le Roux CW. Gastrointestinal hormones, energy balance and bariatric surgery. *Int J Obes (Lond)*. 2011 Sep;35 Suppl 3:S35-9.
- Capella RF, Capella JF, Mandec H, Nath P. Vertical banded gastroplasty - gastric bypass: preliminary report. *Obes Surg*. 1991; 1(4):389-395.
- Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA, Geloneze B, Barreto MR, Magro DO. GLP-1 and GLP-2 Levels are Correlated with Satiety Regulation After Roux-en-Y Gastric Bypass: Results of an Exploratory Prospective Study. *Obes Surg*. 2016 Aug 27. [Epub ahead of print]
- Cazzo E, Pareja JC, Chaim EA, Gestic MA, Utrini MP, Chaim FDM, Geloneze B, Barreto MRL, Magro DO. Influência da derivação biliopancreática sobre os níveis de GLP-2 em indivíduos diabéticos com obesidade grau I: um estudo prospectivo [Apresentação na XV Semana Brasileira do Aparelho Digestivo; 2016 29 out-02 nov; Belo Horizonte, Brasil].
- Cummings BP, Bettaieb A, Graham JL, Stanhope KL, Kowala M, Haj FG, Chouinard ML, Havel PJ. Vertical sleeve gastrectomy improves glucose and lipid metabolism and delays diabetes onset in UCD-T2DM rats. *Endocrinology*. 2012 Aug;153(8):3620-32.
- DeHollanda A, Jiménez A, Corcelles R, Lacy AM, Patrascioiu I, Vidal J. Gastrointestinal hormones and weight loss response after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2014 Sep-Oct;10(5):814-9.
- dos Santos TD, Burgos MG, de Lemos MC, Cabral PC. CLINICAL AND NUTRITIONAL ASPECTS IN OBESE WOMEN DURING THE FIRST YEAR AFTER ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS. *Arq Bras Cir Dig*. 2015;28 Suppl 1:56-60. doi: 10.1590/S0102-6720201500S100016.
- Drucker DJ, Yusta B. Physiology and pharmacology of the enteroendocrine hormone glucagon-like peptide-2. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:561-83.
- Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes*. 1998 Feb;47(2):159-69.
- Fobi MA, Fleming AW. Vertical banded gastroplasty vs. gastric bypass in the treatment of obesity. *J Natl Med Assoc*. 1986; 78(11):1091-8.
- Gagner M, Rogula T, Strain G, et al. Decreased Lipid malabsorption in both gastric bypass and biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*. 2005;1(3):240-1.
- Hadjiyanni I, Li KK, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-2 reduces intestinal permeability but does not modify the onset of type 1 diabetes in the nonobese diabetic mouse. *Endocrinology*. 2009 Feb;150(2):592-9.
- Hartmann B, Harr MB, Jeppesen PB, Wojdemann M, Deacon CF, Mortensen PB, Holst JJ. In vivo and in vitro degradation of glucagon-like peptide-2 in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Aug;85(8):2884-8.
- Hayes K, Eid G. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: Surgical Technique and Perioperative Care. *Surg Clin North Am*. 2016 Aug;96(4):763-71.
- Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsbøll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res*. 2003 Dec;18(12):2180-9.
- Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. Four-month treatment with GLP-2 significantly increases hip BMD: a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in postmenopausal women with low BMD. *Bone*. 2009 Nov;45(5):833-42.
- Jacobsen SH, Olesen SC, Dirksen C, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Kielgast U, Worm D, Almdal T, Naver LS, Hvolris LE, Rehfeld JF, Wulff BS, Clausen TR, Hansen DL, Holst JJ, Madsbad S. Changes in gastrointestinal hormone responses, insulin sensitivity, and beta-cell function within 2 weeks after gastric bypass in non-diabetic subjects. *Obes Surg*. 2012 Jul;22(7):1084-96.
- LeRoux CW, Borg C, Wallis K, Vincent RP, Bueter M, Goodlad R, Ghatei MA, Patel A, Bloom SR, Aylwin SJ. Gut hypertrophy after gastric bypass is associated with increased glucagon-like peptide 2 and intestinal crypt cell proliferation. *Ann Surg*. 2010 Jul;252(1):50-6.
- Mans E, Serra-Prat M, Palomera E, Suñol X, Clavé P. Sleeve gastrectomy effects on hunger, satiety, and gastrointestinal hormone and motility responses after a liquid meal test. *Am J Clin Nutr*. 2015 Sep;102(3):540-7.
- Meek CL, Lewis HB, Reimann F, Gribble FM, Park AJ. The effect of bariatric surgery on gastrointestinal and pancreatic peptide hormones. *Peptides*. 2016 Mar;77:28-37.
- Ramos AC, Silva AC, Ramos MG, Canseco EG, Galvão-Neto Mdos P, Menezes MA, Galvão TD, Bastos EL. Simplified gastric bypass: 13 years of experience and 12,000 patients operated. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27 Suppl 1:2-8.
- Romero F, Nicolau J, Flores L, Casamitjana R, Ibarzabal A, Lacy A, Vidal J. Comparable early changes in gastrointestinal hormones after sleeve gastrectomy and Roux-En-Y gastric bypass surgery for morbidly obese type 2 diabetic subjects. *Surg Endosc*. 2012 Aug;26(8):2231-9.
- Scopinaro N. Biliopancreatic diversion: mechanisms of action and long-term results. *Obes Surg*. 2006 Jun;16(6):683-9.
- Taqi E, Wallace LE, de Heuvel E, Chelikani PK, Zheng H, Berthoud HR, Holst JJ, Sigalet DL. The influence of nutrients, biliary-pancreatic secretions, and systemic trophic hormones on intestinal adaptation in a Roux-en-Y bypass model. *J Pediatr Surg*. 2010 May;45(5):987-95.
- Valderas JP, Padilla O, Solari S, Escalona M, González G. Feeding and bone turnover in gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Feb;99(2):491-7.
- Valezi AC, Marson AC, Merguizo RA, Costa FL. Roux-en-Y gastric bypass: limb length and weight loss. *Arq Bras Cir Dig*. 2014;27 Suppl 1:56-8.
- Zhu J, Gupta R, Safwa M. The Mechanism of Metabolic Surgery: Gastric Center Hypothesis. *Obes Surg*. 2016 Jul;26(7):1639-41.